

Accession Nbr :

1989-229495 [32]

Related Acc. Nbrs :

1993-406825 1994-084890

Sec. Acc. CPI :

C1989-101836

Title :

Ultrasonic contrast agent - contains microparticles of amylose or polymer,
gas or volatile organic liq.,

Derwent Classes :

A23 A96 B04 B07 P31 S03

Patent Assignee :

(SCHD) SCHERING BERLIN & BERGKAMEN AG

(SCHD) SCHERING AG

Inventor(s) :

FRITZSCH T; HELDMANN D; ROSSLING G; SIEGERT J; SPECK U;
STEIN M; ROESSLING G; FRITZCH T; ROBLING G; HELDMAN D;
REINHARDT M

Nbr of Patents :

40

Nbr of Countries :

29

Patent Number :

EP-327490 A 19890809 DW1989-32 Ger 9p *

AP: 1989EP-0730021 19890201

DSR: ES GR

DE3803972 A 19890810 DW1989-33 4p

AP: 1988DE-3803971 19880205

WO8906978 A 19890810 DW1989-34 Ger

AP: 1989WO-DE00069 19890201

DSNW: AU DK FI HU JP KR NO

DSRW: AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

DE3803971 C 19890907 DW1989-36 4p

AP: 1988DE-3803972 19880205

DE3803972 C 19891102 DW1989-44

PT--89635 A 19891004 DW1989-45

AU8930351 A 19890825 DW1989-47

ZA8900873 A 19891025 DW1989-48

AP: 1989ZA-0000873 19890203

CN1035437 A 19890913 DW1990-29

FI9003865 A 19900803 DW1990-45

EP-398935 A 19901128 DW1990-48

AP: 1989EP-0901933 19890201

DSR: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

DK9001864 A 19900823 DW1990-50

NO9003443 A 19901003 DW1991-01

JP03503634 W 19910815 DW1991-39

AP: 1989JP-0501696 19890201

HUT059322 T 19920528 DW1992-27 A61K-049/00

FD: Based on WO8906978

AP: 1989HU-0001055 19890201; 1989WO-DE00069 19890201

NZ-227869 A 19921125 DW1993-05 A61K-049/00

AP: 1989NZ-0227869 19890207

NZ-237900 A 19921125 DW1993-05 A61K-049/00

FD: Div ex NZ-227869

AP: 1989NZ-0237900 19890207

IL--89175 A 19930221 DW1993-14 A61K-049/00

AP: 1989IL-0089175 19890203

AU-635200 B 19930318 DW1993-18 A61K-049/00

FD: Previous Publ. AU8930351; Based on WO8906978

AP: 1989AU-0030351 19890201

EP-398935 B1 19940810 DW1994-31 A61K-049/00 Ger 9p

FD: Based on WO8906978

AP: 1989EP-0901933 19890201; 1989WO-DE00069 19890201

DSR: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE58908194 G 19940922 DW1994-37 A61K-049/00

FD: Based on EP-398935; Based on WO8906978

AP: 1989DE-5008194 19890201; 1989EP-0901933 19890201; 1989WO-
DE00069 19890201

ES2068917 T3 19950501 DW1995-24 A61K-049/00

FD: Based on EP-398935

AP: 1989EP-0901933 19890201

US5425366 A 19950620 DW1995-30 A61B-008/00 14p

AP: 1989US-0305820 19890203; 1990US-0536377 19900611; 1993US-
0072748 19930607

CA1336164 C 19950704 DW1995-34 A61K-049/00

AP: 1989CA-0590059 19890203

IE--66912 B 19960207 DW1996-15 A61K-049/00

AP: 1989IE-0000343 19890203

JP08208524 A 19960813 DW1996-42 A61K-049/00 5p

AP: 1989JP-0501696 19890201; 1995JP-0306254 19890201

NO9700732 A 19901003 DW1997-20 A61K-049/00

AP: 1989WO-DE00069 19890201; 1990NO-0003443 19900806; 1997NO-
0000732 19970217

FI--99086 B 19970630 DW1997-31 A61K-049/00

FD: Previous Publ. FI9003865

AP: 1989WO-DE00069 19890201; 1990FI-0003865 19900803

NO-301260 B1 19971006 DW1997-47 A61K-049/00

FD: Previous Publ. NO9003443

AP: 1989WO-DE00069 19890201; 1990NO-0003443 19900806

NO-304412 B1 19981214 DW1999-05 A61K-049/00

FD: Previous Publ. NO9700732

AP: 1989WO-DE00069 19890201; 1990NO-0003443 19900806; 1997NO-
0000732 19970217

JP2907911 B2 19990621 DW1999-30 A61K-049/00 5p

FD: Previous Publ. JP3503634; Based on WO8906978

AP: 1989JP-0501696 19890201; 1989WO-DE00069 19890201

KR-133132 B1 19980417 DW2000-12 A61K-049/00

AP: 1989WO-DE00069 19890201; 1989KR-0701826 19891004

JP3027326 B2 20000404 DW2000-22 A61K-049/00 5p
FD: Previous Publ. JP8208524
AP: 1989JP-0501696 19890201; 1995JP-0306254 19890201

US6071496 A 20000606 DW2000-33 A61B-008/13
AP: 1989US-0305820 19890203; 1990US-0536377 19900611; 1995US-0387612 19950213; 1995US-0477642 19950607

US6177062 B1 20010123 DW2001-07 A61B-005/055
AP: 1989US-0305820 19890203; 1990US-0536377 19900611; 1995US-0387612 19950213; 1995US-0474468 19950607

US6264959 B1 20010724 DW2001-46 A61K-009/00
AP: 1989US-0305820 19890203; 1990US-0536373 19900611

PH--31977 A 19990602 DW2002-62 A61K-019/00
AP: 1989PH-0038155 19890203

HU-221485 B1 20021028 DW2002-77 A61K-049/00
FD: Previous Publ. HU--59322; Based on WO8906978
AP: 1989HU-0001055 19890201; 1989WO-DE00069 19890201

CN1033840 C 19970122 DW2004-52 A61K-049/00
AP: 1989CN-0100726 19890204

DK-175832 B 20050314 DW2005-20 A61K-049/00
FD: Previous Publ. DK9001864
AP: 1989WO-DE00069 19890201; 1990DK-0001864 19900803

Priority Details :

1988DE-3803972 19880205; 1988DE-3803971 19880205; 1992DE-4219724
19920613

Citations :

DE3341001; EP-123235; FR2429616; FR2496460; WO8002365;

IPC s :

A61B-005/055 A61B-008/00 A61B-008/13 A61K-009/00 A61K-019/00
A61K-049/00 B01J-013/02 B01J-013/08 B01J-019/10 C08J-003/14 C08J-
009/00 C08J-009/30 G01N-029/00

Abstract :

EP-327490 A

Ultrasonic contrast agent comprises microparticles made of (a) amylose or (b) a synthetic, biodegradable polymer, plus a gas and/or organic liq. of b.pt. below 60 deg.C.

The particles are made of cyclodextrins (or derivs.); a polyester of alpha,beta, gamma or epsilon-hydroxycarboxylic acid, poly(alkyl cyanoacrylate);

polyamino acid; polyamide; polyacrylated sugar, or poly(ortho ester).
Typical gas/liq. components are 1,1-dichloroethylene, furan, Et₂O, MeBr, pentane, air, N₂, CO₂, propane, etc.

USE/ADVANTAGE - These microparticles are useful for diagnosis and therapy, normally given by injection. They have controlled and reproducible volumes; significantly longer life compared with known prods.; are well tolerated without allergenic activity, and become conc. in the reticuloendothelial system (including liver and spleen). (Dwg.0/0)

EP Equiv. Abstract :

EP-398935 B

Ultrasound contrast media consisting of microparticles, characterised in that the microparticles consist of synthetic bio-degradable polymers and a gas and/or a liquid having a boiling point below 60 deg.C.. (Dwg.0/0)

US Equiv. Abstract :

US6071496 A

Ultrasonic contrast agent comprises microparticles made of (a) amylose or (b) a synthetic, biodegradable polymer, plus a gas and/or organic liq. of b.pt. below 60 deg.C.

The particles are made of cyclodextrins (or derivs.); a polyester of alpha,beta, gamma or epsilon-hydroxycarboxylic acid, poly(alkyl cyanoacrylate); polyamino acid; polyamide; polyacrylated sugar, or poly(ortho ester).

Typical gas/liq. components are 1,1-dichloroethylene, furan, Et₂O, MeBr, pentane, air, N₂, CO₂, propane, etc.

USE/ADVANTAGE - These microparticles are useful for diagnosis and therapy, normally given by injection. They have controlled and reproducible volumes; significantly longer life compared with known prods.; are well tolerated without allergenic activity, and become conc. in the reticuloendothelial system (including liver and spleen).

Manual Codes :

CPI: A12-V03C2 B04-C01 B04-C02B B04-C03B B04-C03D B05-C03 B05-C04 B07-A01 B10-H01 B10-H02D B10-H02F B10-J02 B11-C08 B12-K04C B12-M11E

Update Basic :

1989-32

Update Equivalents :

1989-33; 1989-34; 1989-36; 1989-44; 1989-45; 1989-47; 1989-48; 1990-29; 1990-45; 1990-48; 1990-50; 1991-01; 1991-39; 1992-27; 1993-05; 1993-14; 1993-18; 1994-31; 1994-37; 1995-24; 1995-30; 1995-34; 1996-15; 1997-31; 1997-47; 1999-05; 1999-30; 2000-12; 2000-22; 2000-33; 2001-07; 2001-46; 2002-62; 2002-77; 2004-52; 2005-20

Update Equivalents (Monthly) :

2001-08; 2002-09; 2002-11; 2004-08; 2005-03

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 3803972 A1

(21) Aktenzeichen: P 38 03 972.9
(22) Anmeldetag: 5. 2. 88
(43) Offenlegungstag: 10. 8. 89

(51) Int. Cl. 4:
A 61 K 49/00

B 01 J 13/02
C 08 J 3/14
// (B01J 13/02,
C08L 67:04,33:14,
33:26,51:02,59:00,
67:02,75:04,77:00,
89:00,
79:06) C08B 37/02,
31/04, C07C 21/073,
19/02, 19/08, 11/173,
11/10, 9/14, 11/22,
13/10, 13/12, 43/06

DE 3803972 A1

(71) Anmelder:
Schering AG, Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

(74) Vertreter:
Maikowski, M., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 1000
Berlin

(72) Erfinder:
Stein, Michael, Dr.; Heldmann, Dieter; Fritsch,
Thomas, Dr.; Siegert, Joachim, Dr.; Rößling, Georg,
Dr., 1000 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Ultraschallkontrastmittel

Die Erfindung betrifft Ultraschallkontrastmittel, bestehend aus Mikropartikel einer bioabbaubaren polymeren Hüllesubstanz, und erfindungsgemäß besteht die Hüllesubstanz aus synthetischem polymeren Material.

DE 3803972 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mikropartikel nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 und Verfahren zu deren Herstellung.

Es ist bekannt, daß durch periphere Injektion von Lösungen, die feine Gasblasen enthalten, cardiale Echo-kontraste erzielt werden können (Roelandt J, Ultrasound Med Biol 8 : 471—492, 1982). Diese Gasblasen werden in physiologisch verträglichen Lösungen z. B. durch Schütteln, andere Agitation oder durch Zusatz von Kohlendioxid erhalten. Sie sind jedoch hinsichtlich Anzahl und Größe nicht standardisiert und können nur unzulänglich reproduziert werden. Auch sind sie in der Regel nicht stabilisiert, so daß ihre Lebensdauer gering ist. Ihre mittleren Durchmesser liegen meist über Erythrocytengröße, so daß keine Lungenkapillarpassage mit nachfolgender Kontrastierung von Organen wie linkes Herz, Leber, Niere oder Milz möglich ist. Darüberhinaus eignen sie sich nicht für Quantifizierungen, da sich das von ihnen erzeugte Ultraschallecho aus mehreren, nicht voneinander zu trennenden Prozessen wie Blasenentstehung, Koaleszenz und Auflösung zusammensetzt. So ist es z. B. nicht möglich, mit Hilfe dieser Ultraschall-Kontrastmittel über die Messung des Kontrastverlaufs im Myokard Aussagen über die Transitzeiten zu gewinnen. Hierzu sind Kontrastmittel notwendig, deren Streukörper keiner eigenen Kinetik unterliegen.

In der EP A2 01 31 540 ist die Stabilisierung der Gasblasen durch Zucker beschrieben. Damit wird zwar die Reproduzierbarkeit und Homogenität des Kontrasteffektes verbessert, eine Lungenpassage überstehen diese Blasen jedoch nicht.

In den EP A2 01 22 624 und 01 23 235 wird beschrieben, daß der gasblasenstabilisierende Effekt von Zuckerkern, Zuckerkoholen und Salzen durch Zusatz von Tensiden verbessert wird. Eine Lungenkapillargängigkeit und die Möglichkeit zur Darstellung des arteriellen Gefäßschenkels und verschiedener Organe wie Leber oder Milz ist bei diesen Ultraschallkontrastmitteln gegeben. Der Kontrasteffekt ist hierbei jedoch auf das Gefäßblumen beschränkt, da die Bläschen nicht von den Gewebezellen aufgenommen werden.

Keines der bisher bekannten Ultraschall-Kontrastmittel verbleibt längere Zeit unverändert im Körper. Eine Organdarstellung mit ausreichender Signalintensität durch selektive Anreicherung nach i. v. Gabe oder Quantifizierungen sind daher z. Z. nicht möglich.

Eine Verkapselung von Gasen, wie beispielsweise Luft als Ultraschall-Kontrastmittel wird in der EP A2 02 24 934 beschrieben. Das hierbei verwendete Wandmaterial besteht aus Protein, insbesondere menschliches Serumalbumin mit den bekannten allergenen Eigenschaften, zu denen durch eine Denaturierung cytotoxische Effekte hinzukommen können.

Der Erfundung liegt die Aufgabe zugrunde, Mikropartikel zu schaffen, die neben bestimmten- und reproduzierbaren Volumina eine erheblich längere Lebensdauer als bisher bekannt aufweisen und intrazellulär in RES und damit auch in der Leber oder Milz angereichert werden können.

Erfundungsgemäß wird diese Aufgabe durch Mikropartikel, die eine Hüllsubstanz aus bioabbaubarem synthetischem Material aufweisen, gelöst.

Das synthetische polymere Material wird aus der nachfolgenden Gruppe ausgewählt:

Polymilchsäure
Poly E-caprolacton

Copolymere aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure oder

Poly E-caprolacton

Polyhydroxybuttersäure

5 Polyhydroxyvaleriansäure

Copolymere aus Polyhydroxybutter- und -valeriansäure

Poly(-aminoäuren) wie z. B. Polyglutaminsäure oder

Polylysin

Polyalkylcyanoacrylate

10 Polydioxanon

Polyamid wie z. B. aus L-Lysin oder Polypeptiden und Terephthalsäure, Phthalsäure oder Sebacysäure

Polyacrylextoran

Polyacrylstärke

15 Polyacrylsaccharid

Polyacrylamid

Polyurethan

Polyester

Poly(ortho)ester

20 Polyacetal

Polyaminotriazol.

Mit Vorteil enthalten die Mikropartikel Gase und/oder Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60°C in freier oder gebundener Form.

25 Als Gase werden bevorzugt Luft, Stickstoff, Edelgase, Wasserstoff, Kohlendioxid, Ammoniak oder Sauerstoff verwendet.

Als einschließbare Flüssigkeiten werden bevorzugt Flüssigkeiten aus folgender Gruppe ausgewählt:

30 1.1 Dichlorethylen

2 Methyl 2 Buten

Isopropylchlorid

2 Methyl 1.3 Butadien

2 Butin

35 2 Methyl 1 Buten

Dibromidfluormethyn

Furan

3 Methyl 1 Buten

Isopentan

40 Diethylether

3.3 Dimethyl 1 Butin

Dimethylaminoaceton

Propylenoxid

N-Ethylmethylamin

45 Brommethan

N-Ethyldimethylamin

Methylenchlorid

Pentan

Cyclopantan

50 2,3-Pentadien

Cyclopenten.

Ein besonders vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Ultraschallkontrastmittel besteht darin, daß ein Polymer oder ein Copolymer in einem oder mehreren mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmitteln gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels in Wasser emulgiert werden und die erhaltende Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird.

60 Ein alternatives Verfahren besteht darin, daß ein Polymer oder ein Copolymer in einem oder mehreren Gasblasen enthaltenden Lösungsmitteln gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels oder eines weiteren Polymeren ausfällt oder in Wasser emulgiert werden und die erhaltende Suspension oder Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird.

Mit Vorteil können die erhaltenen Produkte fein ge-

mahlen werden.

Bei diesen Verfahren wird als Lösungsmittel Furan, Pentan, Aceton, Dioxan, Ethylacetat, p-Xylool, Methylenchlorid, Cyclohexan oder n-Hexan oder ein daraus bestehendes Lösungsmittelgemisch verwendet. Der Emulsion wird insbesondere ein Emulgator zugesetzt.

In einer Modifikation des Herstellungsverfahrens wird nicht von einem Polymeren ausgegangen, sondern von Monomeren, aus denen das Polymer der Hüllsubstanz gebildet wird. Dabei wird so gearbeitet, daß ein Monomer in einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln gelöst und in 5—30 Teilen Wasser oder 0,01—0,1 N Salzsäure ggf. unter Zusatz von Emulgatoren oder Puffersubstanzen bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts des organischen Lösungsmittels emulgiert wird und dieser Emulsion eine 0,2%—20%ige wäßrige Lösung eines zweiten Monomeren oder ggf. die Lösung einer pH-Wert erhöhenden Substanz zugegeben und ggf. getrocknet wird.

Bei einer abgeänderten Arbeitsweise wird ein Monomer in einem oder mehreren Gasblasen enthaltenden Lösungsmitteln ggf. unter Zusatz von Emulgatoren oder Puffersubstanzen gelöst und dieser Lösung wird ggf. eine 0,2%—20%ige Lösung eines zweiten Monomeren oder eine pH-Wert erhöhende Substanz in gelöster oder gasförmiger Form zugegeben und ggf. getrocknet.

Als erstes Monomer wird Therephthaloyl- oder Sebacoylchlorid oder Cyanacrylsäureester, als zweites Monomer L-Lysin und als organisches Lösungsmittel beispielsweise 2 Methyl 1,3 Butadien, Dioxan, Methylenchlorid, Toluol oder Cyclohexan verwendet.

Gemäß einem weiteren Verfahren werden die Ultraschallkontrastmittel dadurch hergestellt, daß in einer 0,5—10%igen wäßrigen Lösung eines Monomeren, die ggf. Zusätze wie Emulgatoren (0,01—5%) oder Quasiemulgatoren (0,1—5%) enthält, Gasblasen erzeugt und danach eine quervernetzende Substanz und/oder ein Reaktionsstarter zugesetzt werden.

Die im vorstehend beschriebenen Ultraschallkontrastmittel werden insbesondere für diagnostische oder therapeutische Verfahren verwendet.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

Beispiel 1:

500 mg Polylactid werden in 4 ml Furan und 0,6 ml Cyclohexan gelöst und diese Lösung in 40 ml, die 0,1%iger Pluronic F 127-Lösung enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 15°C gehalten wird. Die Temperatur wird anschließend zur Verdampfung des org. Lösungsmittels langsam erhöht. Anschließend wird die entstandene Suspension gefriergetrocknet.

Beispiel 2:

300 mg a-Cyanacrylsäurebutylester werden in 1 ml Furan gelöst und diese Lösung in 10 ml 0,1 N HCl, die 1% Pluronic F127 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 15°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die entstandene Suspension gefriergetrocknet.

Beispiel 3:

200 mg a-Cyanacrylsäurebutylester werden in 0,4 ml Isopren gelöst und in 30 ml 0,01 N HCl, die 1% Pluronic

F68 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 10°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die Suspension mit 0,1 N NaOH neutralisiert und mit NaCl isotonierte.

Beispiel 4:

400 mg a-Cyanacrylsäurebutylester werden in 0,4 ml Methylenchlorid gelöst und in 60 ml 0,01 N HCl, die 1% Pluronic F127 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 10°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die Suspension mit 0,1 N NaOH neutralisiert und mit NaCl isotonierte.

Patentansprüche

1. Ultraschallkontrastmittel bestehend aus Mikropartikeln einer bioabbaubaren polymeren Hüllsubstanz dadurch gekennzeichnet, daß die Hüllsubstanz aus synthetischem polymeren Material besteht.

2. Ultraschallkontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das synthetische Material aus der nachfolgenden Gruppe von Verbindungen ausgewählt wird:

Polymilchsäure

Poly E-caprolacton

Copolymere aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure

oder Poly E-caprolacton

Polyhydroxybuttersäure

Polyhydroxyvaleriansäure

Copolymere aus Polyhydroxybutter- und valeriansäure

Poly(-aminoäuren) wie z. B. Polyglutaminsäure oder

Polylysin

Polyalkylcyanoacrylate

Polydioxanon

Polyamid wie z. B. aus L-Lysin oder Polypeptiden und

Terephthalsäure, Phthalsäure oder Sebacylsäure

Polyacryldextran

Polyacrylstärke

Polyacrylsaccharid

Polyacrylamid

Polyurethan

Polyester

Poly(ortho)ester

Polyacetal

Polyaminotriazol.

3. Ultraschallkontrastmittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel Gase und/oder Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60°C in freier oder gebundener Form eingeschlossen enthalten.

4. Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß als Gase Luft, Stickstoff, Edelgase, Wasserstoff, Kohlendioxid, Ammoniak oder Sauerstoff verwendet werden.

5. Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß die eingeschlossenen Flüssigkeiten aus der Gruppe

1.1 Dichlorethylen

2 Methyl 2 Buten

Isopropylchlorid

2 Methyl 1,3 Butadien

- 2 Butin
 2 Methyl 1 Buten
 Dibromdifluormethan
 Furan
 3 Methyl 1 Buten 5
 Isopentan
 Diethylether
 3.3 Dimethyl 1 Butin
 Dimethylaminoaceton
 Propylenoxid
 N-Ethylmethylamin
 Brommethan
 N-Ethyldimethylamin
 Methylenchlorid
 Pentan 15
 Cyclopantan
 2,3-Pentadien
 Cyclopenten
 ausgewählt werden.
6. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkontrastmitteln nach mindestens einem der Ansprüche 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polymer oder Copolymer in einem oder mehreren, mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmitteln gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels in Wasser emulgiert werden und die erhaltene Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird. 20
7. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkontrastmitteln nach mindestens einem der Ansprüche 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polymer oder Copolymer in einem oder mehreren, Gasblasen enthaltenden Lösungsmittel gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels oder eines weiteren Polymeren ausgefällt oder in Wasser emulgiert und die erhaltene Suspension oder Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird. 30
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymer ein Polymer gem. Anspruch 2 verwendet wird. 40
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6—8, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Furan, Pentan, Aceton, Dioxan, Ethylacetat, p-Xylol, Methylenchlorid, Cyclohexan oder n-Hexan oder ein daraus bestehendes Lösungsmittelgemisch verwendet wird. 45
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6—9, dadurch gekennzeichnet, daß der Emulsion ein Emulgator zugesetzt wird. 50
11. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkontrastmitteln nach mindestens einem der Ansprüche 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Monomer in einem oder mehreren organischen, Lösungsmitteln gelöst und in 5—30 Teilen Wasser oder 0,01—0,1 N Salzsäure ggf. unter Zusatz von Emulgatoren oder Puffersubstanzen bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts des organischen Lösungsmittels emulgiert wird und dieser Emulsion eine 0,2%—20%ige wäßrige Lösung eines zweiten Monomeren oder ggf. die Lösung einer pH-Wert erhöhenden Substanz zugegeben und ggf. getrocknet wird. 55
12. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkontrastmitteln nach mindestens einem der Ansprüche 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Monomer in einem oder mehreren Gasblasen enthaltenen Lösungsmitteln ggf. unter Zusatz von Emulga-

toren oder Puffersubstanzen gelöst wird und dieser Lösung ggf. eine 0,2%—20%ige Lösung eines zweiten Monomeren oder eine pH-Wert erhöhende Substanz in gelöster oder gasförmiger Form zugegeben und ggf. getrocknet werden.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß als erstes Monomer Therephthaloyl- oder Sebacoylchlorid oder Cyanacrylsäureester, als zweites Monomer L-Lysin und als organisches Lösungsmittel 2 Methyl 1,3 Butadien, Methylenchlorid, Toluol, Dioxan oder Cyclohexan verwendet wird.

14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6, 7, 11, 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Endprodukt fein gemahlen wird.

15. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß in einer 0,5—10%igen wäßrigen Lösung eines Monomeren, die ggf. Zusätze wie Emulgatoren (0,01—5%) oder Quasiemulgatoren (0,1—5%) enthält, Gasblasen erzeugt und danach eine quervernetzende Substanz und/oder ein Reaktionsstarter zugesetzt werden.

16. Verwendung der Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1—5 für diagnostische oder therapeutische Verfahren.